

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора фармацевтических наук, доцента Куркина Дениса Владимировича на диссертационную работу Понькиной Дарьи Андреевны на тему «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность работы и значимость проблемы поиска эффективных и безопасных средств несомненна. Несмотря на разнообразие классов противодиабетических препаратов, их количество, разнообразие подходов темпы распространения болезни снизить не удастся. Разработка новых противодиабетических препаратов остается важной задачей современной фармакологии.

Одной из перспективных мишеней, в отношении которой активно ведется поиск антигипергликемических средств, является рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1). Связывание агониста с FFAR1 на β -клетках поджелудочной железы стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Этот рецептор экспрессируется на клетках печени, выступая в роли протектора. При его активации наблюдается снижение уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в печени, уменьшение окислительного стресса, фиброза и воспаления. Учитывая вышесказанное диссертационное исследование Понькиной Дарьи Андреевны, в котором исследуется противодиабетическое действие новых потенциальных агонистов FFAR1 – бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Понькиной Д.А. ««Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)» является удачным примером исследований, в котором изучается как гипогликемическое, так и гепатопротекторное действие новых потенциально приемлимы для фармацевтической разработки агонистов FFAR1. Автором впервые был проведен скрининг новых структурных аналогов хлорида (1R,2R,4R)-N-(4-((4-(2-карбоксиэтил) фенокси) метил) бензил)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-аммония под шифром QS-528 на наличие гипогликемического действия в пероральном глюкозотолерантном тесте на мышах CDI, по результату которого искомая активность была найдена у соединения – (3-(4-(4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илокси) метил) бензилокси) фенил) пропановая кислота) под шифром QS-619.

Для соединений QS-528 и QS-619 впервые изучено противодиабетическое действие на двух экспериментальных моделях СД2: генетической и диет-индуцированной. Установлено, что соединение QS-619 проявляет гипогликемическое действие, тогда как соединение QS-528 – гепатопротекторное, а именно снижает жировую дистрофию печени. Гепатопротекторное действие соединения QS-528 подтверждали на модели токсического повреждения печени.

В экспериментах *in vitro* впервые изучен механизм действия соединений QS-619 и QS-528, доказана их агонистическая активность в отношении FFAR1. Кроме того, было выявлено, что оба соединения стимулируют секрецию инсулина и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP). Вероятно, соединения QS-528 и QS-619 являются полными агонистами FFAR1.

При исследовании соединений QS-528 и QS-619 на клетках линии HepG2 впервые было обнаружено повышение потребления глюкозы и высвобождение лактата при их инкубации с соединением QS-619 и увеличение выживаемости при инкубации с соединением QS-528.

Новизна представленного исследования, его результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов по диссертации

Диссертационное исследование Понькиной Д.А. содержит большое количество экспериментального материала, полученного современными методами исследования и статистической обработки данных, что подтверждает достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертационной работе.

Основные положения научной работы обоснованы результатами выполненной работы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Выводы корректны, грамотно сформулированы, логично вытекают из основного содержания диссертации. Необходимо отметить, что выполнение работы было поддержано грантом Российского научного фонда (РНФ) № 21-73-00246 «Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFAR1 и изучение их противодиабетической активности».

Результаты диссертации докладывались на международных и российских научно-практических конференциях, что подтверждено опубликованными 10 тезисами докладов. По итогам работы опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Web of Science и Scopus.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Данное исследование расширяет представления о фармакологических свойствах бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола как агонистов FFAR1, благодаря чему возможна разработка более эффективных препаратов этого класса. В литературных данных имеется ограниченное количество информации о наличии гепатопротекторного

действия у агонистов FFAR1, что, особенно важно если учесть тесную взаимосвязь между ожирением, сахарным диабетом и повреждением печени.

Результаты работы диссертанта могут быть включены в курс лекций по общей и клинической фармакологии, медицинской химии, эндокринологии, терапии.

Общая характеристика работы

Диссертация Понькиной Д.А. оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, структура отвечает требованиям и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и главы, отражающей результаты собственных экспериментальных исследований), заключения, выводов и списка литературы. Работа представлена на 132 страницах, иллюстрирована 11 таблицами и 41 рисунком. Список литературы включает 169 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность и значимость проблемы, определяет цели и задачи исследования, описывает его научную новизну и практическую значимость, формулирует положения, выносимые на защиту, приводит данные по апробации результатов, структуре диссертации и количеству опубликованных работ.

В первой главе автор описывает этиологию, патогенез и осложнения СД2. Приводит информацию о лекарственной терапии СД2, а также новых молекулярных мишенях для лечения СД2, уделяя особое внимание новым агонистам FFAR1.

Вторая глава посвящена описанию «Материалов и методов исследования». Автор дает описание экспериментальным животным и исследуемым соединениям, подробно описывает модели и тесты, используемые в данной работе для экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

В третьей главе автор приводит результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, и их обсуждение. Результаты иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Данные получали в экспериментах на животных, которым моделировали СД2 или гепатотоксичность, они убедительно указывают на эффективность соединений QS-619 и QS-528, соответственно. Данные, полученные в

эксперименте *in vitro*, доказывают наличие выраженной агонистической активности в отношении FFAR1. Также автор приводит данные исследований на клеточной линии HepG2, которые подтверждают гепатопротекторное действие соединения QS-528 и гипогликемическое действие соединения QS-619.

Заключения и выводы логично вытекают из содержания работы, статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам. В заключении обобщены и проанализированы результаты диссертации.

Автореферат содержит основные положения диссертации и отражает ее главные разделы и положения.

Замечания и вопросы, возникшие в процессе изучения предоставленных материалов

К диссертационной работе Д.А. Понькиной ««Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)»» принципиальных замечаний нет, но имеются следующие вопросы дискуссионного характера:

С чем связаны отличия в выраженности антигипергликемического и гепатотропного действия соединений QS-528 и QS-619, учитывая, что установлена их агонистическая активность в отношении FFAR1?

Заклучение

Диссертационная работа Понькиной Дарьи Андреевны на тему «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной для современной фармакологии задачи – найдены новые бензилоксифенилпропановые производные изоборниламина и борнеола, проявляющие агонистическую активность в

отношении FFA1 и оказывающие антигипергликемическое и гепатотропное действие.

Диссертационная работа Понькиной Дарьи Андреевны соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Директор Научно-образовательного
института фармации им. К.М. Лакина
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент

Куркин Денис Владимирович

Адрес: 127006, Российская Федерация, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7(495) 609-67-00 (справочная университета), +7(937) 533-49-99, e-mail: kurkin-dv@msmsu.ru

Подпись д.фарм.н., доцента Куркина Д.В. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, Заслуженный врач РФ,
Заслуженный работник Высшей школы РФ,
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

« 11 » марта

2024 г.